

ЭФФЕКТЫ ТИОТРИАЗОЛИНА НА СТРОЕНИЕ ТИМУСА БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОЛУОЛА

**Волошин В. Н., Волошина И. С., Кожемяка И. Я., Грищук М. Г.,
Луговсков Д. А., Нестеренко А. Н.**

Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки

Актуальность. Неблагоприятное влияние различных химических соединений на строение и функциональную активность органов иммунной системы изучено достаточно хорошо [1]. Установлено, что большинство классов химических веществ, загрязняющих окружающую среду вовлекаются в модулирование иммунных реакций организма. Результаты ранее проведенных исследований [2] представляют ценные сведения, объясняющие уровень опасности и механизмы действия химических поллютантов. Одним из распространенных веществ, загрязняющих воздух как внутри, так и вне помещений, является толуол. Это химическое вещество нашло широкое применение в качестве растворителя для красок, лаков, клеев. Тoluол применяется при изготовлении резины, в некоторых процессах типографского дела, а также при дублении кожи и др. Токсическое действие толуола при его ингаляционном влиянии на организм может быть реализовано в результате преднамеренного или непреднамеренного вдыхания его паров. В быту контакт человека с толуолом происходит в результате выделения этого летучего вещества из строительных (древесно-волоконистые и древесно-стружечная плиты) и отделочных (краски) материалов [3]. Одним из основных источников поступления толуола в атмосферный воздух являются автомобильные выхлопные газы [4].

В настоящее время одной из актуальных проблем медицины является поиск эффективных способов предотвращения или, по крайней мере, значительного снижения иммунотоксического действия разного рода токсикантов. Тиотриазолин является синтетическим лекарственным средством из группы гетероциклических соединений, которое обладает мембраностабилизирующими и регенеративными свойствами. В ранее проведенных исследованиях имеются указания на его иммуномодулирующие свойства [5].

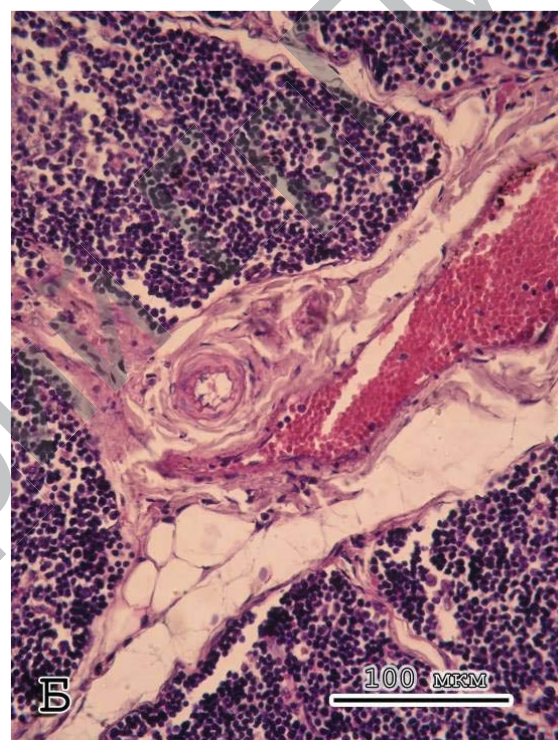
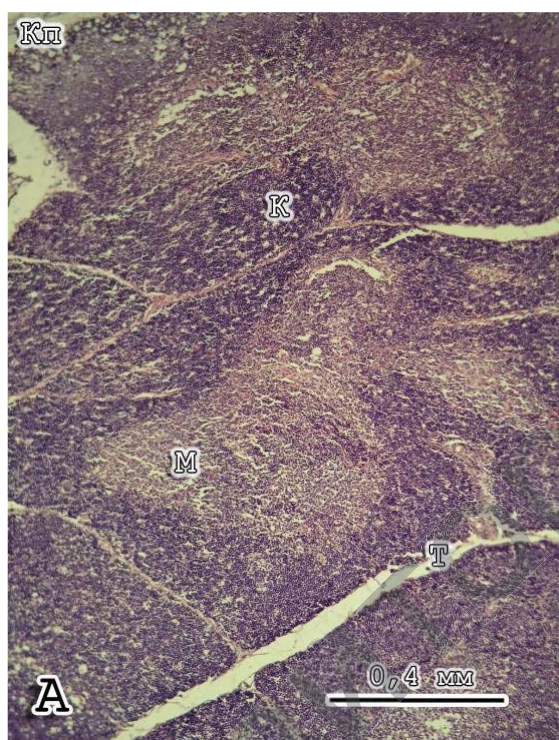
Цель. Изучение гистологического строения тимуса крыс, которые в условиях ингаляционного воздействия толуола получали тиотриазолин.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 90 белых крысах-самцах с начальной массой тела 130-150 г в возрасте 3 месяцев. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Исследование

проводилось в соответствии с правилами и рекомендациями, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Совет Европы, Страсбург, 1986) и Руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 3 серии. Каждая серия состояла из 5 групп (по 6 крыс в каждой). Первую серию (контроль) составили животные, которые испытывали ингаляционное влияние толуола в концентрации 500 мг/куб.м. Экспозиции толуола в количестве 60 осуществлялись 5 часов в день, 5 дней в неделю. Такие условия создавались при помощи затравочной камеры, оснащенной датчиком толуола, который позволял поддерживать концентрацию изучаемого химического вещества на указанном уровне. Вторую серию составили животные, которые на фоне воздействия толуола получали тиотриазолин. Препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 117 мг/кг. Третью серию составили интактные животные. После завершения экспозиций животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 дней (1, 2, 3, 4 и 5 группы крыс соответственно). Забор тимуса проводился в соответствии с общепринятыми методиками. После этого органы фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. Перед проведением гистологического исследования селезенки промывали в проточной воде, обезжизняли в этиловом спирте по общепринятой методике, проводили через хлороформ и хлороформопарафиновую смесь и парафин с добавлением пчелиного воска и заливали в парафино-восковые блоки. После изготовления на санном микротоме срезов толщиной 5-7 мкм последние окрашивали гематоксилином и эозином. После этого срезы помещали в канадский бальзам под покровное стекло. Изучали строение органа на светооптическом уровне с помощью микроскопа Olympus BX-41. Гистологические препараты фотографировали, после чего, используя программу «ImageJ», определяли некоторые гистоморфометрические параметры – площадь, занимаемую корковым и мозговым веществом, корково-мозговой индекс. Количественные данные обрабатывались с применением методов вариационной статистики при помощи программы «Statistica 10». Достоверной считали статистическую ошибку менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты. У животных второй серии на малом увеличении хорошо различаются между собой корковое и мозговое вещество тимуса. Граница между ними у достаточно выражена. Капсула, окружающая орган, выглядит утолщенной и имеет признаки разволокнения коллагеновых структур. Практически на всех препаратах обнаруживаются тучные клетки, располагающиеся в толще капсулы. В трабекулах, которые отходят от внутреннего слоя капсулы в толщу тимуса наблюдаются кровеносные

сосуды. Дольки, преимущественно располагающиеся на периферии тимуса, в разной степени были замещены жировой тканью. Отмечается выраженная макрофагальная реакция в области коркового вещества. В ряде случаев в корковом веществе наблюдалась картина «звездного неба». В субкапсулярной зоне тимуса были обнаружены, преимущественно, лимфобласты. В некоторых участках были отмечены фигуры митоза. В ранние сроки после прекращения сочетанного действия толуола и тиотриазолина наблюдали незначительное увеличение периваскулярных пространств в области корково-мозгового соединения. В мозговом веществе обнаружены тельца Гассалья, состоящие из 5-7 эпителиоретикулоцитов (рис.).



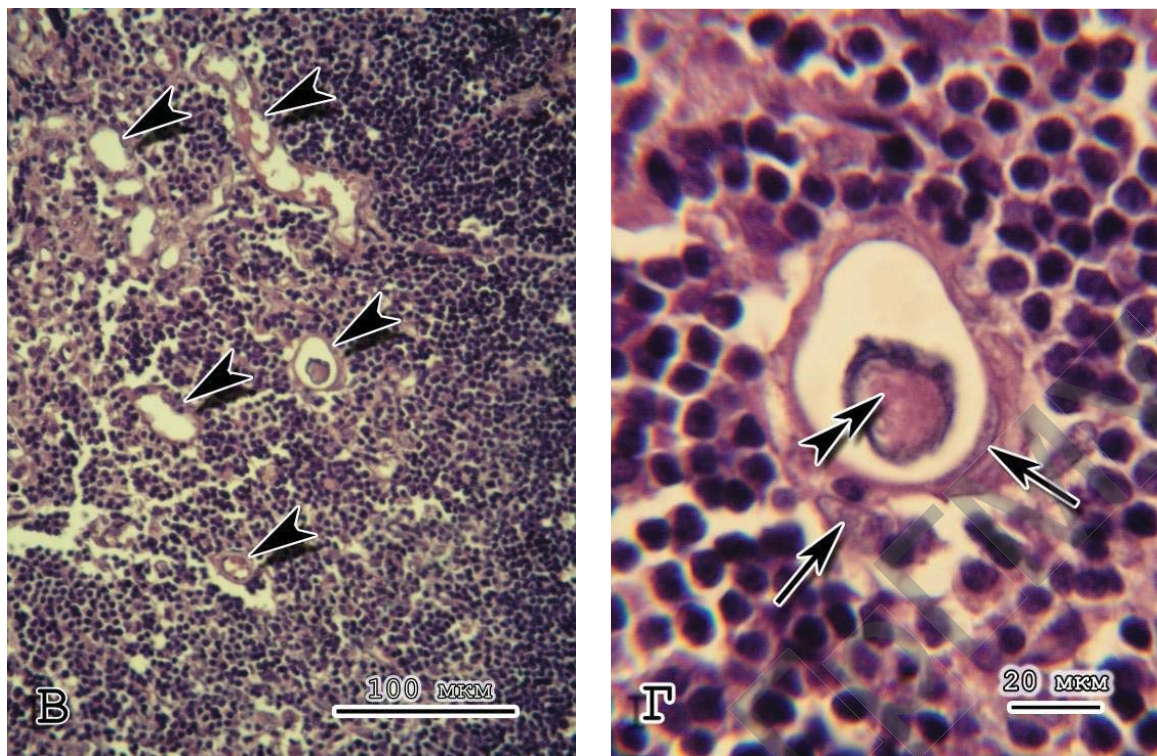


Рисунок. Микрофотографии тимуса крысы 3 группы второй серии. (А) Типичное строение тимуса на малом увеличении. К – корковое вещество, Кп – капсула, М – мозговое вещество, Т – трабекула; (Б) увеличение ширины трабекул; адипоциты между дольками тимуса; видны срезы кровеносных сосудов. (В) Стрелки указывают на эпителиальные каналцы и тельца Гассалья; (Г) тельце Гассалья; длинные стрелки – эпителиоретикулоциты; двойная стрелка – детрит. Окраска – гематоксилин и эозин.

Доля коры тимуса у крыс 1 группы второй серии составила 68,67%, что было ниже значений, полученных у интактных крыс, на 9,02% ($p=0,133$), но превышало значения контроля на 6,05% ($p=0,384$). Через 7 и 15 дней после прекращения действия изучаемых факторов указанный показатель составил соответственно 66,47% и 67,08%. Это было ниже показателей интактных животных на 0,21 %% ($p=0,982$) и 8,50% ($p=0,054$) соответственно, но выше значений соответствующих групп контрольной серии на 4,83% ($p=0,449$) и 3,77% ($p=0,494$). В 4 и 5 группах животных, получавших тиотриазолин, доля мозгового вещества тимуса составила соответственно 31,74% и 33,76%, что превышало значения, полученные у интактных животных, на 16,82% ($p=0,281$) и 13,10% ($p=0,473$), но было ниже контроля на 7,33% ($p=0,555$) и 8,93% ($p=0,383$) соответственно (табл.).

Таблица. Показатели гистоморфометрии тимуса

Серия	Группа	Часть коркового вещества, %				Корково-мозговой индекс			
		Mean	SD	max	min	Mean	SD	max	min
Интактные крысы	1	75,48	7,90	82,05	60,32	3,36	1,06	4,57	1,52
	2	66,61	11,22	78,83	48,07	2,27	1,02	3,72	0,93
	3	73,31	3,30	76,17	67,57	2,79	0,43	3,20	2,08
	4	72,83	6,82	79,08	61,40	2,86	0,87	3,78	1,59
	5	70,15	9,61	88,46	61,37	2,96	2,33	7,67	1,59
Толуол	1	64,75*	8,34	72,39	49,58	1,95*	0,61	2,62	0,98
	2	63,41	2,72	66,01	58,57	1,75	0,19	1,94	1,41
	3	64,64*	5,73	70,97	54,37	1,88*	0,42	2,44	1,19
	4	65,75	7,16	74,63	53,75	2,02	0,61	2,94	1,16
	5	62,93	2,41	65,13	59,36	1,71	0,17	1,87	1,46
Толуол+Тиотриазолин	1	68,67	6,43	74,57	57,89	2,30	0,62	2,93	1,37
	2	66,47	9,11	83,82	58,15	2,30	1,43	5,18	1,39
	3	67,08	6,17	72,78	55,33	2,11*	0,49	2,67	1,24
	4	68,26	7,07	75,42	56,00	2,27	0,68	3,07	1,27
	5	66,24	8,53	74,05	50,72	2,10	0,68	2,85	1,03

*- достоверное отличие с показателями животных интактной серии.

Вывод. Тиотриазолин приводит к уменьшению выраженности изменений гистологического строения тимуса, вызванных ингаляционным воздействием толуола.

Список литературы:

1. Ковешников В. Г., Е. Ю. Бирик. Функциональная морфология органов иммунной системы. Луганск: Виртуальная реальность; 2008. 187.
2. Elmore S. A. Enhanced histopathology evaluation of lymphoid organs. In: J.C. DeWitt, C. E. Rockwell, C. C. Bowman (Eds.), Immunotoxicity testing. Methods and protocols. 2nd edition. NY: Humana press. 2018: 147-168.
3. Pelletti G., Rossi F., Garagnani M., Barone R., Roffi R., Pelotti S. Medico-legal implications of toluene abuse and toxicity. Review of cases along with blood concentrations. Legal Medicine. 2018;34:48-57.
4. Chauhan S.K., Sharma S., Shukla A., Gangopadhyay S. Recent trends of the emission characteristics from the road construction industry. Environmental science and pollution research. 2010;17(9):1493-1501.
5. Заболотный Д.И. Экспериментальное обоснование применения тиотриазолина при аллергическом рините у лиц, профессионально контактирующих с угольной пылью. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2004; 2: 18-23.